

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 61-033129
 (43)Date of publication of application : 17.02.1986

(51)Int.CI. A61K 47/00
 A61K 9/70

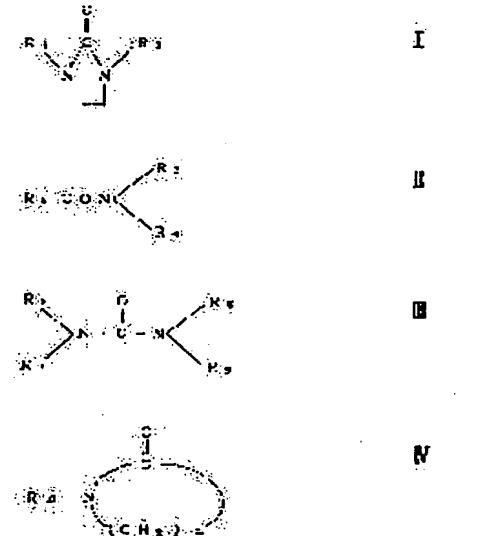
(21)Application number : 59-154292 (71)Applicant : NITTO ELECTRIC IND CO LTD
 (22)Date of filing : 25.07.1984 (72)Inventor : ITO YOSHIAKI
 SATO SUSUMU
 ABE YOKO

(54) BASE COMPOSITION AND DRUG COMPOSITION FOR EXTERNAL USE

(57)Abstract:

PURPOSE: A base composition for external preparation, capable of raising percutaneous absorption, containing a sesquiterpene alcohol compound and a specific polar compound.

CONSTITUTION: (A) 1W80wt% based on total amounts of both compounds of one or more sesquiterpene alcohol compounds, especially bisabolol, farnesol, nerolidol, santalol or vetivenol is blended with (B) one or more polar compounds selected from a group consisting of a lower alcohol, glycerin, glycerin ester, thioglycerol, lactic acid, lactic ester, alkylene glycol, mono- W diethylene glycol monoalkyl ether, lactone, and compounds shown by the formula I Wformula IV(R1WR10 are H, lower alkyl; R6WR9 are further NO₂, or 1W2C acyl; n is 3W5), to give a base composition for external preparation, capable of improving percutaneous absorption of a drug, especially one having \leq 1,000mol.wt.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑩ 日本国特許庁 (JP) ⑪ 特許出願公開
 ⑫ 公開特許公報 (A) 昭61-33129

⑬ Int. Cl. 4 識別記号 庁内整理番号 ⑭ 公開 昭和61年(1986)2月17日
 A 61 K 47/00 9/70 6742-4C 6742-4C
 審査請求 未請求 発明の数 1 (全 7 頁)

⑮ 発明の名称 基剤組成物および外用医薬組成物

⑯ 特 願 昭59-154292

⑰ 出 願 昭59(1984)7月25日

⑱ 発明者 伊藤 嘉章 茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電気工業株式会社内
 ⑲ 発明者 佐藤 進 茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電気工業株式会社内
 ⑳ 発明者 阿部 容子 茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電気工業株式会社内
 ㉑ 出願人 日東電気工業株式会社 茨木市下穂積1丁目1番2号
 ㉒ 代理人 弁理士 高島 一

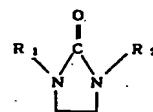
明細書

1. 発明の名称

基剤組成物および外用医薬組成物

2. 特許請求の範囲

(1) 少なくとも一種のセスキテルペンアルコール系化合物と、低級アルコール、グリセリン、グリセリンエステル、チオグリセロール、乳酸、乳酸エster、一般式



(式中、R₁ および R₂ はそれぞれ水素原子又は低級アルキル基を示す)

で表わされる環状尿素化合物、一般式



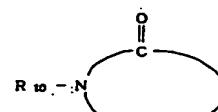
(式中、R₃ および R₄ はそれぞれ水素原子又は低級アルキル基を示す)

で表わされるアミド化合物、アルキレングリコール、モノ又はジエチレングリコールのモノアルキルエーテル、ラクトン、一般式



(式中、R₅ 、 R₇ 、 R₈ および R₉ はそれぞれ水素原子、低級アルキル基、ニトロ基または炭素数1～2のアシル基を示す)

で表わされる尿素化合物、一般式



(式中、R₁₀ は水素原子又は低級アルキル基を、nは3～5の整数を示す)

で表わされるラクタム化合物から選ばれる少なくとも一種の極性化合物とを含有することを特徴とする外用製剤用基剤組成物。

四 セスキテルペンアルコールがビサボロール、

ファルネソール、ネロリドール、サンタロール又はペチベロールである特許請求の範囲第11項記載の基剤組成物。

(4) セスキテルペンアルコール系化合物の配合量がセスキテルペンアルコール系化合物と極性化合物の総量に対して、1～80重量%である特許請求の範囲第11項記載の基剤組成物。

(4) 特許請求の範囲第11項記載の組成物及び薬物を含有する外用医薬組成物。

(5) セスキテルペンアルコールがピラボロール、ファルネソール、ネロリドール、サンタロール又はペチベロールである特許請求の範囲第11項記載の基剤組成物及び薬物を含有する外用医薬組成物。

(6) セスキテルペンアルコール系化合物の配合量がセスキテルペンアルコール化合物と極性化合物の総量に対して、1～80重量%であることを特徴とする特許請求の範囲第11項記載の外用医薬組成物。

(7) 薬物の分子量が1000以下である特許請求の範囲第11項記載の外用医薬組成物。

特開昭61-33129(2)

3. 発明の詳細な説明

〔技術分野〕

本発明は、薬物の経皮吸収性を高める基剤組成物、当該基剤組成物を用いた外用医薬組成物、ならびに薬物の経皮吸収を促進する方法に関する。

〔従来技術〕

従来薬物を外皮に投与する場合、軟膏、消毒、鎮痛、鎮痙、消炎など外皮またはその直下の皮下組織等局所的に作用することを目的とするものであった。また、全身的作用を目的とする場合は、経口錠や注射による投与が従来より行われてきた。経口錠の場合は、吸収後、肝一次代謝を受け易いことや、効果の持続を計るには一次的に必要以上の高濃度の体内濃度になる等の問題があった。

また、インドメタシンの如く、経口投与により胃腸障害を起こす例もある。

一方、注射による投与は速やかな吸収が得られるが、医師等の専門家によって投与されることが必要である等の問題点がある。

近年、上記経口、注射による問題点を改善する

ため、全身作用を有する薬物についての経皮投与が提案されている。

医薬を経皮投与した場合、薬効の持続化が容易であり、薬物の体内濃度のコントロールが可能になることや皮膚組織から直接血液に入るため肝一次代謝を受けにくい等の利点がある。

しかしながら、正常皮膚は本来、薬物の体内への侵入を防ぐバリアー機能を持っているために薬物の経皮吸収が困難であるところから、皮膚に投与される薬物は、一般的に局所に薬理作用を発現する薬物に限られていた。全身作用を目的とする薬物を経皮吸収せしめるためには、一般に経皮吸収促進助剤が必要であり、近年各種助剤が提案されている。たとえば、米国特許第3,551,554号には、ジメチルスルホキシドをはじめ、ジメチルアセタミド、ジメチルフォルムアミド、メチルデシルスルホキシド等が開示されている。

また、低級アルキルアミドと組合せた吸収促進助剤として、ジメチルアセタミドとエチルアルコール、イソプロピルアルコール、イソプロピルバ

ルミテート（米国特許第3,472,431号）や、2-ビロリドンと適当なオイル、直鎖脂肪酸とアルコールのエステルを組合せた例（米国特許第4,017,641号）等があるが、これら吸収促進助剤は、吸収促進効果、安全性、使用感の点で未だ十分とはいえない。

〔発明が解決しようとする問題点〕

本発明の第1の目的は薬物の経皮吸収性を高める外用医薬用基剤組成物を提供することにある。

本発明の第2の目的は、薬物の皮膚透過性、経皮吸収性のよい外用医薬組成物を提供することにある。

本発明の第3の目的は、薬物の経皮吸収性を高める方法を提供することにある。

〔発明の構成〕

かかる目的達成のために本発明者らは、試験研究を重ねてきたところ、次の知見を得た。即ち、

①セスキテルペンアルコールと、特定の極性化合物とからなる組成物が薬物の皮膚透過性、経皮吸収性を高めること、

④上記組成物が外皮に適用されうる薬物用の基剤として使用しうることを見出した。

従って、本発明は、かかる新知見に基づいて完成されたものであり、

⑤少なくとも一種のセスキテルベンアルコールと下記特定の極性化合物を含有する外用型剤基剤組成物、

⑥上記剤基剤組成物にさらに薬物を配合した外用医薬組成物である。

⑦少なくとも一種のセスキテルベンアルコールと下記特定の極性化合物の存在下に薬物を外皮投与することを特徴とする薬物の経皮吸収を高める方法。

天然精油は、古来より香料として重用されてきた。また、精油は香料としての用途の他に、奥田治著「香料化学総覧」(広川書店)に記載の如く、各種の薬理作用があることも知られている。

これら精油のある種のものには、セスキテルベン系アルコールが含有されていることが知られて

特開昭61-33129(3)

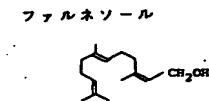
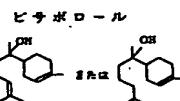
いる。例えば、ファルネソールはアンブレットシード、ネロリ、ローズ、カナンガ、レモングラス、ペルーバルサムなどの精油、あるいはジャスミン、シクラメン、アカシア等の花精油に含有され、高級香料やピクミン合成の出発原料として使用されている。ネロリドールはカブルバの精油に含有され、香料やフィトールの製造原料として使用されている。ピサボロールはカミツレ油、ラベンダー油に含まれ、最近では消炎剤として使用されている。

サンタロールは東インド産サンダルウッド油中に存在し、 α 体、 β 体があり、單體物または $\alpha\beta$ 混合体ともに高級香料や原液消毒剤として重用されている。ベチベロールはベチバー油中に含まれ、ビシクロベチベノール、ベチカシール、トリシクロベチベノールの混合物で石鹼香料や東洋調香料に用いられる。

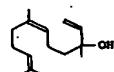
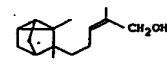
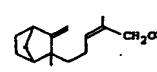
しかしながら、これらセスキテルベンアルコールを特定の極性化合物と組合せると薬物の経皮吸収を促進することは全く予想外のことである。

本発明で使用されるセスキテルベンアルコールとしては、ファルネソール、ヘキサヒドロファルネソール、ネロリドール、ヘキサヒドロネロリドール、セスキラバンジュロール、アニモール、ピサボロール、ランセオール、ヌシフェロール、フサノール、エレモール、カジノール、クーシノール、クーソール、シンボボール、セスキカシフェノール、カラメンジオール、シンナモノール、カノコノール、アガロール、カリオレフィンアルコール、サンタロール、グアヨール、カロトール、ビシクロベチベノール、トリシクロベチベノール、ベチカジノール、ベチボール等があり、好ましくは液状、1員環、2員環のものである。

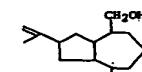
これらの中で特に好ましいものは、下記の構造を持つフィルネソール、ピサボロール、ネロリドール、サンタノール、ベチベロールである。



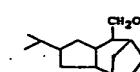
ネロリドール

 α -サンタロール β -サンタロール

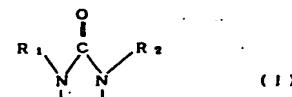
ビシクロベチベロール



トリシクロベチベロール



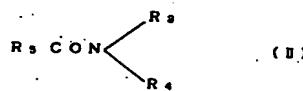
本発明にて使用される特定極性化合物は、低級アルコール、グリセリン、グリセリンエステル、チオグリセロール、乳酸、乳酸エステル、一般式



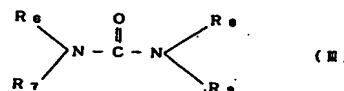
(式中、R₁ および R₂ はそれぞれ水素原子又は

(式中、R₃、R₄ および R₅ はそれぞれ水素原子又は低級アルキル基を示す)

で表わされる環状炭素化合物、一般式

(式中、R₂、R₄ および R₅ はそれぞれ水素原子又は低級アルキル基を示す)

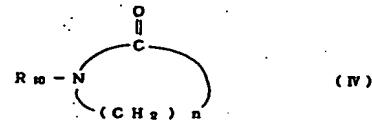
で表わされるアミド化合物、アルキレンギリコール、モノ又はジエチレンギリコールのモノアルキルエーテル、ラクトン、一般式

(式中、R₆、R₇、R₈ および R₉ はそれぞれ水素原子、低級アルキル基、ニトロ基または炭素数1~2のアシル基を示す)

で表わされる環状化合物、並びに一般式

(以下余白)

特開昭61-33129(4)

(式中、R₁₀ は水素原子又は低級アルキル基を、n は3~5の整数を示す)

で表わされるラクタム化合物である。

本明細書において、低級アルキル基としては炭素数1~4のものが好ましく、具体的には、メチル、エチル、ローブロピル、iso-ブロピル、n-ブチルなどが例示される。また、炭素数1~2のアシル基としては、アセチル、ブロピオニルがあげられる。

上記極性化合物の具体例は次の通りである。

①低級アルコール：

メチルアルコール、エチルアルコール、ローブロピルアルコール、iso-ブロピルアルコール、n-ブチルアルコール、iso-ブチルアルコール、sec-ブチルアルコール、t-ブチルアルコール、n-アミルアルコール、iso-アミルアルコール、n-

-ヘキシリアルコール、シス-3-ヘキセノール等。

②グリセリン、そのエステル：

エステルとしては、モノ、ジ又はトリエステルのいずれでもよく、酸成分としては炭素数2~6の脂肪酸、とくに酢酸が好ましい。具体的には、グリセリンモノアセテート、グリセリンジアセテートなどが例挙される。

③オオグリセロール：

モノ、ジ又はトリグリセロールのいずれでもよく、例えば、α-モノオオグリセロールが例示される。

④乳酸、そのエステル：

エステルにおけるアルコール部分としては炭素数1~4の脂肪族1価アルコールが好ましい。具体的には、乳酸メチル、乳酸エチル、乳酸ブチルなどが例挙される。

⑤環状炭素：

5員又は6員環のものが好ましく、C_{1~4}のアルキル基で置換されていてもよい。具体的には、

N, N'-ジメチルエチレン炭素、エチレン炭素、プロピレン炭素などが例挙される。

⑥アミド化合物(1)：

具体的には、ホルムアミド、N-メチルホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジエチルホルムアミド、アセトアミド、N-メチルアセトアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N, N-ジエチルアセトアミド、ブロピオニアミド、N-メチルブロピオニアミド、N, N-ジエチルブロピオニアミドなどが例挙される。

なお、一般式(1)において、R₂、R₄ 及び R₅ で示される低級アルキル基としては、炭素数1~3のものが好ましい。

⑦アルキレンギリコール：

アルキレンとしては、炭素数2~8のものが好ましく、具体的にはエチレンギリコール、1, 3-ブロバンジオール、1, 2-ブロバンジオール、ブタンジオール、ベンタンジオール、2-メチル-2, 4-ベンタンジオール、2-エチル-1,

3-ヘキサンジオールなどが列挙される。

④モノ又はジエチレングリコールのモノアルキルエーテル：

モノアルキルエーテルにおけるアルキルとしては炭素数1～2のものが好ましい。具体的にはエチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテルなどがあげられる。

⑤ラクトン：

具体的にはプロピオラクトン、ブチロラクトン、 β -ブチロラクトンなどがあげられる。

⑥尿素化合物(Ⅲ)：

具体的には尿素、N-メチル尿素、N-エチル尿素、N-ブチル尿素、1,1-ジメチル尿素、1,3-ジメチル尿素、1,1-ジエチル尿素、1,3-ジエチル尿素、1,1,3,3-テトラメチル尿素、N-アセチル-N'-メチル尿素、ニトロ尿素などが列挙される。

⑦ラクタム化合物(Ⅳ)：

具体的には2-ビロリドン、N-メチルビロリドン、N-メチルビペリドン、カブロラクタム、

特開昭61-33129(5)

N-メチルカブロラクタムなどが列挙される。

なお、一般式(IV)においてR₁₀で示される低級アルキル基としては、炭素数1～3のものが好ましい。

本発明の基剤組成物は、セスキテルベンアルコール系化合物と極性化合物とを混合することによって調製される。

セスキテルベンアルコール系化合物は極性化合物とセスキテルベンアルコール系化合物の組合に對し、通常1～80重量%、好ましくは1～50重量%の割合で配合される。更に、後記医薬組成物に關して例示される第三成分を配合してもよい。

また、本発明の外用医薬組成物は、上記基剤組成物に薬物を配合することによって調製される。

本発明外用医薬組成物に配合される薬物は外皮投与可能な薬物であれば特に制限はなく、局所作用を目的とする薬物であれば深部まで薬物を浸透することを目的とし、また全身作用を目的の場合は、速やかに当該薬物が血中へ移行する。また、薬物としては、好ましくは分子量1000以下、さら

に好ましくは分子量700以下、最も好ましくは分子量500以下のものが使用される。

局所用薬物としては、具体的には、局所麻酔剤(例、塩酸プロカイン、塩酸テトラカイン、塩酸ジブカイン、リドカイン、塩酸リドカイン、酢酸ビペロカイン)、抗ヒスタミン剤(例、塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、マレイン酸プロムフェニラミン、ジフェニールイミダゾール、塩酸クレミゾール)、抗生物質(例、リンコマイシン、ペニシリンG、エリスロマイシン、塩酸テトラサイクリン、クリンダマイシン、カナマイシン、オキシテトラサイクリン、クロラムフェニコール、フラジオマイシン、ナイスター、塩酸グラミシジン、ベシトラシン)、抗真菌剤(例、グリセオフルビン、N-メチル-N-(3-トリル)チオカルバミン酸-2-ナフチルエステル、塩酸ジアメタゾール、オレオスリシン、トリコマイシン、ビロールニトリル、5-フルオロシトシン)などがあげられる。

全身用薬物としては、具体的にはベンゾジアゼ

ピン類(例、ジアゼパム、ニトラゼパム、フルニトラゼパム、ロラゼパム、ブロゼパム、フルジアゼパム、クロナゼパム)、利尿剤(例、サイアザイド類(例、ペンドロフルメチアジド、ボリチアジド、メチクロチアジド、トリクロルメチアジド、チクロベンチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、ブメタニド)、降圧剤(例、クロニジン)、抗ヒスタミン類(例、アミノエーテル類(例、ジフェンヒドラミン、カルビノキサミン、ジフェニルビラリン)、エチレンジアミン類(例、フェンベンズアミン)、モノアミン類(例、クロルフェニラミン)、非ステロイド系消炎剤(例、インドメタシン、イブプロフェン、イブフェナック、アルクロフェナック、ジクロフェナック、メフェナム酸、フルルビプロフェン、フルフェナム酸、ケトプロフェン)、抗悪性腫瘍剤(例、5-フルオロウラシル、1-(2-テトラヒドロフリル)-5-フルオロウラシル、シタラビン、プロクスウリジン)、ステロイド系消炎剤(例、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、

プレドニゾロン、プレドニゾン、トリアムシノロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン)、抗てんかん剤(例、エトサクシミド)、不整脈治療剤(例、アジマリン、プラジマリン、ビンドロール、プロブラノロール、キニジン)、精神神経用剤(例、クロフルベリロール、トリフルベリドール、ハロベリドール、モベロン)、スコボラミン類(例、メチルスコボラミン、ブチルスコボラミン)、クロロプロマジン、アトロビン類(例、奥化メチルアトロビン、奥化メチルアニジトロビン)、血管拡張剤(例、イソソルビドジナイトレート、ニトログリセリン、硝酸ベンタエリスリトール、プロパンニトレート、ジビリダモール)、抗生素質(例、テトラサイクリン類(例、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、メタサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン)、クロラムフェニコール類、エリスロマイシン類)などがあげられる。

薬物の配合量は、所望の効力を與する等十分な量であればよく、それは薬物の種類、患者の体質、

本理化社製)】を用いてゲル状となし、支持体上に展着したものなどがあげられる。また粘着テープ剤の基剤としては、アクリル系共重合物、ポリビニルエーテル化合物、ゴム系粘着性混合物など自体既知のものが挙げられる。その他の外用剤も自体既知の手段にて容易に調製することができる。

(効果)

本発明の組成物は、薬物の経皮吸収性を高めるものであり、従来、経皮吸収が困難であり、外用剤として使用できなかった薬物を外用剤化し得るものであり、また、従来経皮吸収され得、外用剤として使用されている薬物に対しても、より一層その経皮吸収性を高めうるものである。

以下実施例、実験例によって本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

実施例1～3 2

基本处方

(1) 薬剤

1 重量%

④ 極性化合物 7.4 重量%
④ セスキテルベンアルコール 2.5 重量%
④、④及び④として第1表に示したものを作り用いて、上記基本处方の液状組成物をまず④を④に混合し、更に④を溶解することによって調整した。

対照处方

(1) 薬剤 1 重量%
④ジメチルスルホキシド 9.9 重量%
④を④に溶解することにより調整した。

比較例1～6

(1) 薬剤 1 重量%
④ 極性化合物 9.9 重量%
④を④に溶解することにより調整した。

比較例7～1 1

(1) 薬剤 1 重量%
④ セスキテルベンアルコール 9.9 重量%
④を④に溶解又は懸濁することにより調整した。

実験例1

実施例1～3 2、対照处方及び比較例1～1 1

特開昭61-33129(7)

の組成物における薬物の皮膚透過量を切取したラ

ット腹部皮膚を使用して測定し、その結果を第1
表、第2表および第3表に示した。なお、第1表、第2表、第3表中のQ値は、次
のことを意味する。

$$\frac{C}{D} = Q$$

[C : 実施例又は比較例における薬物の皮膚透過量
D : 対照組方1における薬物の皮膚透過量]

(測定方法)

皮膚の裏側に相当する部分が上記組成物に接し、
皮膚の裏側に相当する部分が生理食塩水に接する
ようにラット皮膚をガラス製透過セルに取りつけ、
生理食塩水中に透過してきた薬物を高速液体クロ
マトグラフにて定量した。なお、この実験は密封
容器内で行った。

(以下余白)

試験 実施例	活性化合物	溶剤	Q値
1 セスキチルベンジン セアルコール	ビニル	ノロール	7.6
2	ジメチルアミド	2.2	
3	ジメチルアミド	3.3	
4	ジメチルアミド	4.1	
5	ジメチルアミド	5.5	
6	ジメチルアミド	8.8	
7	ジメチルアミド	11.3	
8	ジメチルアミド	12.5	
9	ジメチルアミド	12.8	
10	ジメチルアミド	12.9	
11	ジメチルアミド	13.2	
12	ジメチルアミド	13.3	
13	ジメチルアミド	13.5	
14	ジメチルアミド	13.8	
15	ジメチルアミド	14.0	
16	ジメチルアミド	14.1	
17	ジメチルアミド	14.2	
18	ジメチルアミド	14.3	
19	ジメチルアミド	14.4	
20	ジメチルアミド	14.5	
21	ジメチルアミド	14.6	
22	ジメチルアミド	14.7	
23	ジメチルアミド	14.8	
24	ジメチルアミド	14.9	
25	ジメチルアミド	15.0	
26	ジメチルアミド	15.1	
27	ジメチルアミド	15.2	
28	ジメチルアミド	15.3	
29	ジメチルアミド	15.4	
30	ジメチルアミド	15.5	
31	ジメチルアミド	15.6	
32	ジメチルアミド	15.7	

試験 実施例	活性化合物	溶剤	Q値
1	ビニルビロドン	アラノロール	0.16
2	メチルビニルアミド	アラノロール	0.38
3	メチルビニルアミド	アラノロール	0.62
4	メチルビニルアミド	アラノロール	0.09
5	メチルビニルアミド	アラノロール	0.03
6	メチルビニルアミド	アラノロール	0.56

試験 実施例	活性化合物	溶剤	Q値
1	セスキチルベンジルアルコール	アラノロール	0.18
2	セスキチルベンジルアルコール	アラノロール	0.62
3	セスキチルベンジルアルコール	アラノロール	0.09
4	セスキチルベンジルアルコール	アラノロール	0.44
5	セスキチルベンジルアルコール	アラノロール	0.44